

Maciej T. Małecki, Tomasz Klupa, Jan Skupień

Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Poradnictwo genetyczne w cukrzycy typu MODY i w utrwalonej cukrzycy noworodków

Genetic testing in MODY and neonatal types of diabetes

STRESZCZENIE

Poradnictwo genetyczne i biologia molekularna odgrywają coraz ważniejszą rolę w diagnostyce różnicowej cukrzycy. Niesie to istotne implikacje praktyczne dla lekarzy diabetologów i ich pacjentów. Szczególnie przy rzadkich postaciach monogenowych cukrzycy, takich jak MODY (*maturity onset diabetes of the young*) i utrwalonej cukrzycy noworodków (PNDM, *permanent neonatal diabetes mellitus*). Prognostyczne i diagnostyczne testy genetyczne pozwalają w tych postaciach choroby na dokonanie właściwego rozpoznania etiopatogenetycznego, zastosowanie optymalnej metody terapeutycznej, a ponadto ocenę rokowania w odniesieniu do poszczególnych osób w rodzinie. Niniejszy artykuł poglądowy podsumowuje aktualny stan wiedzy oraz praktyczne znaczenie w odniesieniu do poradnictwa genetycznego w cukrzycy MODY i PNDM.

Słowa kluczowe: cukrzyca, poradnictwo genetyczne, MODY, cukrzyca noworodkowa

ABSTRACT

Genetic testing and molecular diagnosis play growing role in differential diagnosis of diabetes. They bring important practical implications for diabetologists and their patients. This applies particularly

to MODY (*maturity onset diabetes of the young*) and PNDM (*permanent neonatal diabetes mellitus*) forms of disease. In those monogenic forms of diabetes prognostic and diagnostic genetic tests allow to establish proper etiologic diagnosis, introduction of the optimal treatment, and the estimation of the prognosis for the individuals in the family. This review article summarizes the current knowledge and practical impact of the genetic testing in MODY and PNDM.

Key words: diabetes, genetic testing, MODY, neonatal diabetes

Biologia molekularna puka do drzwi klinik diabetologicznych

Rozpoznanie cukrzycy przez dziesiątki lat opierało się na stwierdzeniu stężenia glukozy przekraczającego arbitralnie określoną wartość progową. Podstawą przyjęcia konkretnych wartości były wyniki badań epidemiologicznych analizujące związek występowania przewlekłych powikłań cukrzycy ze stężeniami glukozy [1]. W początkowych latach badań nad cukrzycą problem podziału choroby i jej heterogenności nie wysuwał się na plan pierwszy. Kiedy kwestia różnorodności poszczególnych form choroby dotarła do świadomości świata medycznego, przez lata diagnoza cukrzycy typu 1 i 2, lub jakby kiedyś powiedziano insulinozależnej i insulinoniezależnej, opierała się na podstawowych cechach klinicznych [2]. Należy tu wymienić wiek zachorowania, obecność otyłości oraz skłonność do kwasicy ketonowej. Diagnoza na podstawie tych dość uproszczonych przesłanek decydowała o sposobie leczenia, wpływając w znaczący sposób na codzienne życie pacjenta. Na przykład, gdy u młodego dorosłego człowieka rozpoznano cukrzycę typu 1, to natychmiast zaczynał stosować insulinoterapię. Kiedy jed-

Adres do korespondencji: dr hab. med. Maciej T. Małecki
Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
ul. Kopernika 15, 31-501 Kraków
tel. (0 12) 421 37 94
e-mail: mmałecki@cm-uj.krakow.pl; malecki_malecki@yahoo.com
Diabetologia Praktyczna 2005, tom 6, 6, 319-325
Copyright © 2005 Via Medica
Nadesłano: 10.10.2005 Przyjęto do druku: 15.11.2005

nak diagnoza brzmiała: cukrzyca typu 2, wówczas oprócz diety i ćwiczeń dołączano na przykład metforminę. Mimo tych fundamentalnych różnic w podejściu terapeutycznym związanym z diagnostyką różnicową cukrzycy istnieje niewiele praktycznych sugestii dotyczących jej prowadzenia. Ponadto, sytuację komplikuje fakt, że systematycznie rośnie lista form cukrzycy niebędących typem 1 czy też 2, ale posiadających zdefiniowaną genetyczną etiologię [3–9].

Czy w XXI wieku, na progu nowego *millenium*, biologia molekularna i poradnictwo genetyczne może odegrać istotną rolę na polu diabetologii? Jacy pacjenci powinni korzystać z porad genetycznych? A także, kto powinien udzielać tych porad chorym na cukrzycę? Mimo że dokonał się znaczący postęp w rozumieniu podłoża genetycznego poszczególnych typów choroby, nie na wszystkie powyższe pytania istnieją jednoznaczne odpowiedzi [4]. Powszechnie wiadomo, że warianty genetyczne predysponujące do złożonych form choroby, autoimmunologicznej cukrzycy typu 1 i wielogenowej cukrzycy typu 2, jedynie nieznacznie podnoszą ryzyko choroby i występują także powszechnie w populacji osób zdrowych [5]. Porady na temat dziedziczenia choroby u tych pacjentów mają mniejsze zastosowanie. Na drugim biegunie znajdują się formy monogenowe, gdzie mutacja pojedynczego genu determinuje i wywołuje chorobę [4–7]. Badania genetyczne mają zatem w przypadkach monogenowych znaczącą i coraz większą rolę do odegrania. W cukrzycy monogenowej, gdzie zmiana pojedynczej pary zasad decyduje o fenotypie cukrzycy, dzięki analizie struktury DNA genu u chorego możliwe jest postawienie konkretnej diagnozy. Najczęściej dokonuje się to poprzez automatyczne sekwencjonowanie. Wykonanie takiego badania może mieć bardzo dużą wartość, ponieważ dostarcza wiadomości dotyczących prognozy przebiegu choroby u tego pacjenta, wpływa na sposób leczenia, a także może wyjaśnić genę towarzyszącą cukrzycy zmian fenotypowych innych narządów, co dotyczy szczególnie dwóch form cukrzycy monogenowej: MODY (*maturity onset diabetes of the young*) [8, 9] i utrwalonej cukrzycy noworodkowej (PNDM, *permanent neonatal diabetes mellitus*) [10]. Obie wiążą się z genetycznie uwarunkowanym defektem komórki β .

Badania genetyczne w rodzinie w której występuje cukrzyca monogenowa, mogą mieć charakter prognostyczny oraz diagnostyczny [11]. Testy prognostyczne odnoszą się do osób, które w momencie badania nie są chore, ale mają duże ryzyko zachorowania w związku z jej dziedziczeniem w rodzinie. Przykładem są dzieci osób z cukrzycą o wczesnym

początku, która dziedziczy się autosomalnie dominująco (MODY). Badania diagnostyczne odnoszą się do osób, które już zachorowały, a głównym celem testów jest określenie formy choroby z etiopatogenetycznego i molekularnego punktu widzenia.

Cukrzyca typu MODY — od obrazu klinicznego do diagnozy molekularnej

Testy genetyczne o charakterze diagnostycznym i prognostycznym do praktyki medycznej na większą skalę wprowadzono dopiero w latach 90. W początkowym okresie znalazły one zastosowanie w chorobach o charakterze neurodegeneracyjnym oraz schorzeniach nowotworowych. Przykładem schorzenia pierwszej z wymienionych grup jest choroba Huntingtona [12, 13]. Co ciekawe, możliwość wykonywania prognostycznych testów genetycznych spotkała się ze stosunkowo mało entuzjastycznym odzewem ze strony zagrożonych osób, co zapewne wiązało się ze złym rokowaniem. Testy prognostyczne u osób z grupy chorób nowotworowych dotyczą na przykład dziedzicznego niepolipowatego raka jelita grubego (HNPCC, *hereditary nonpolyposis colorectal cancer*) [14, 15] oraz raka sutka [16]. Możliwość wykonania testów diagnostycznych w kierunku obu chorób nowotworowych spotkała się z dużym zainteresowaniem szczególnie wśród osób z rodzin, w których te schorzenia były dziedziczne [14–16].

Postęp nauki w ostatnich dwóch dekadach umożliwił poznanie podłoża molekularnego większości form cukrzycy monogenowej, co przyczyniło się do zmiany postrzegania choroby u wielu pacjentów. Najbardziej spektakularnym przykładem jest cukrzyca MODY. Do 2006 roku odkryto 6 genów MODY, które wyjaśniają patogenezę choroby u większości wielopokoleniowych rodzin z autosomalnym dominującym sposobem dziedziczenia cukrzycy o wczesnym początku [8, 9]. Osoby z cukrzycą typu MODY stanowią zapewne kilka procent wszystkich przypadków cukrzycy, jednak brakuje obiektywnych badań populacyjnych, które mogłyby potwierdzić te przybliżone liczby. Szczególnie diagnostyka dotycząca sporadycznych przypadków jest trudna i na świecie praktycznie nieprowadzona, mimo że opisy przypadków sugerują, że mutacje *de novo* mogą być zjawiskiem częstszym niż się przypuszcza [17].

W jakiej sytuacji konsultujący diabetolog lub genetyk kliniczny powinien myśleć o cukrzycy typu MODY? Przede wszystkim, gdy zwraca się do niego człowiek młody, szczupły, z bogatym wywiadem rodzinnym dotyczącym jednej gałęzi rodziny, matczynej lub ojcowskiej [4–9]. Z reguły cukrzyca ma dość łagodny przebieg, znaczna hiperglikemia z towarzy-

szą kwasicą ketonową przy rozpoznaniu choroby praktycznie wyklucza rozpoznanie MODY. Nie należy zapominać, że do lekarza może się zgłosić człowiek wiele lat po rozpoznaniu cukrzycy, osoba w średnim lub podeszłym wieku. Warto wówczas zapytać nie tylko o starsze pokolenia, ale także o dzieci oraz potomstwo brata lub siostry. Ponadto, otyłość, mimo że nie jest zjawiskiem typowym, nie wyklucza jednak rozpoznania cukrzycy typu MODY [18]. Należy pamiętać, że konsultacja genetyczna nie może ograniczać się tylko do rozmowy i badania jednej osoby, i że każdy przypadek powinno się analizować w kontekście całej rodziny. Mając do czynienia z chorym odpowiadającym powyższej charakterystyce, konsultant musi starać się wstępnie odróżnić cukrzycę typu MODY związaną z glukokinazą od będącej konsekwencją mutacji w czynnikach transkrypcyjnych. W cukrzycy MODY 2 (glukokinaza) przebieg choroby jest łagodny i stabilny. Jeżeli wykonano krzywą cukrową, to warto zwrócić uwagę, że rano przed posiłkiem wartość glukozy jest nieznacznie podwyższona i może na przykład odpowiadać wartościom nieprawidłowej glikemii na czczo (IFG, *impaired fasting glucose*) [19]. Po 2. godzinie stężenie glukozy jest niższe niż można było oczekiwać na podstawie hiperglikemii na czczo. Cukrzyca o zbliżonym charakterze dotyczy najczęściej kilku członków rodziny, mimo że wywiad może nie spełnić rutynowo oczekiwanego w cukrzycy MODY kryterium trzech pokoleń. W cukrzycy wiążącej się z czynnikami transkrypcyjnymi w pierwszych latach choroby stężenie glukozy na czczo może mieścić się w granicach normy, a hiperglikemia zwykle dotyczy okresów poposiłkowych. W późniejszym okresie stężenia glukozy są wysokie także przed posiłkami [20]. W niektórych przypadkach uwagę może zwracać glikozuria większa niż mógłoby na to wskazywać stężenie glukozy [21]. W formach MODY związanych z czynnikami transkrypcyjnymi najczęściej występuje typowy, wielopokoleniowy wywiad rodzinny [8, 9]. Kiedy całość obrazu klinicznego, w tym wywiad rodzinny, przemawia za cukrzycą typu MODY, istnieją wskazania do skierowania pacjenta na badania genetyczne, które mają na celu znalezienie mutacji. Podstawę takiego badania stanowi automatyczne sekwencjonowanie. W praktyce klinicznej na obecnym poziomie rozwoju technik molekularnych uzasadnienie mają jedynie badania w kierunku MODY 2 i MODY 3, ze względu na rzadkie występowanie pozostałych form, a ich poszukiwanie utrudniają względy ekonomiczne. Wyjątkiem mogą być te rodziny, w których cukrzycę dziedziczy się razem z wadami rozwojowymi nerek, co może od razu ukierunkowywać poszukiwa-

nia w stronę formy MODY 5, związanej z HNF-1 β [22]. Koszt procedury badania genu glukokinazy, HNF-1 α czy też HNF-1 β , z których każdy posiada 10 egzonów, w polskich warunkach może sięgnąć 1000 PLN. Zarówno w Polsce, jak i w większości krajów europejskich badania tego typu są domeną projektów naukowych.

Poddanie się testom genetycznym w cukrzycy MODY, jak i w przypadku każdego innego schorzenia, musi być autonomiczną, w pełni świadomą decyzją dorosłej osoby. W przypadku dzieci i młodych dorosłych powinni ją podjąć rodzice, choć zdanie osoby niepełnoletniej, która ma się poddać testom, musi zostać także wzięte pod uwagę. Proces decyzyjny należy poprzedzić przekazaniem wiadomości na temat cukrzycy MODY, jej sposobu dziedziczenia i leczenia oraz możliwych badań ukierunkowanych na uchwycenie rozwoju klinicznego choroby na wczesnym etapie [23]. Nie wolno pominąć informacji, że ryzyko wystąpienia choroby u każdego potomka nosicieli mutacji wynosi 50%. Pacjentowi powinno się przekazać informacje dotyczące korzyści płynących z diagnostycznych lub prognostycznych badań u osób z cukrzycą typu MODY, w której ryzyko wystąpienia choroby u nosicieli mutacji w poszczególnych genach może przekraczać 90% [24]. W odniesieniu do testów diagnostycznych, czyli wykonywanych u osób już chorujących na cukrzycę, korzyść wynika głównie z postawienia prawidłowej diagnozy i wiąże się z możliwością indywidualizacji leczenia, na przykład przez zastosowanie pochodnych sulfonilomocznika. Wpływa to zarówno na jakość życia, jak i częstość hipoglikemii, a w pierwszej kolejności dotyczy to formy MODY 3 [25]. Testy prognostyczne, czyli wykonywane u zdrowych osób z rodzin o dużym ryzyku, pozwalają ocenić prawdopodobieństwo zachorowania u poszczególnych pacjentów i wcześniej wdrożyć właściwą terapię. Jest to szczególnie ważne w okresie ciąży, ponieważ pozwala uniknąć ryzyka dla matki i płodu. Mimo że MODY uważa się za stosunkowo łagodną formę choroby, to jednak u osób z cukrzycą metabolicznie źle kontrolowaną może prowadzić do poważnych powikłań mikronaczyniowych [26]. Co ważne, tolerancja glukozy pogarsza się już w czasie dojrzewania, a diagnozę najczęściej stawia się dopiero wiele lat później. Tak więc informacja o dużym ryzyku zachorowania na cukrzycę typu MODY związanym z mutacjami czynnika transkrypcyjnego, przede wszystkim HNF-1 α , może w wyniku podjętych regularnych badań kontrolnych zapobiec przewlekłym powikłaniom cukrzycy. Test prognostyczny może także zmniejszyć poczucie niepewności. Trzeba jednak brać pod uwa-

gę niepożądane, niekorzystne konsekwencje takich badań, które mogą powodować powstanie poczucia winy czy też trudności w znalezieniu perspektywy życiowej.

Jeżeli pacjent wyraził zgodę na wykonanie testów genetycznych i dały one wynik pozytywny, a więc zidentyfikowano mutację, która jest przyczyną jego choroby, to istnieje sens wykonania badań genetycznych u innych członków jego rodziny. Identyfikacja tej samej mutacji u innych chorych na cukrzycę w rodzinie ma wartość diagnostyczną i potwierdza rozpoznanie MODY. Wynik ujemny u osób bez cukrzycy uwalnia je od obawy rozwinięcia tej formy choroby w przyszłości, ponieważ ryzyko ich zachorowania na cukrzycę w takiej sytuacji zmniejsza się do wartości charakteryzującej całą populację. Wśród badanych członków rodziny mogą się również znaleźć nosiciele mutacji z prawidłową tolerancją glukozy, dla których wynik ma wartość prognostyczną. Taka sytuacja może dotyczyć przede wszystkim dzieci w wieku młodszym niż ten, w którym cukrzyca typu MODY zwykle się ujawnia [27, 28]. Ryzyko zachorowania przez nich w przyszłości jest duże w związku z czym powinno się regularnie kontrolować ich wartości glikemii. Może się też zdarzyć w rodzinie, że chory na cukrzycę nie będzie nosicielem mutacji, które zwykle występują u osób z typową cukrzycą typu 2 (w nomenklaturze genetycznej określa się je terminem fenokopii). Najczęściej już na pierwszy rzut oka widać kliniczne różnice między taką osobą a innymi pacjentami z cukrzycą w rodzinie. Jest ona zwykle starsza w momencie diagnozy, otyła, a ponadto występują u niej cechy zespołu metabolicznego [29].

Stwierdzenia zawarte w poprzednim paragrafie odnoszą się głównie do cukrzycy typu MODY 3, będącej najczęstszą formą autosomalnej dominującej cukrzycy o wczesnym początku. Cukrzyca, która wiąże się z glukokinazą (MODY 2) ze względu na łagodny przebieg choroby i stabilny charakter defektu stanowi nieco odrębną jakość. W zdecydowanej większości przypadków wystarczającym leczeniem jest dieta cukrzycowa, ponieważ choroba bardzo rzadko niesie ze sobą ryzyko powikłań. Niezwykle istotna jest możliwość uspokojenia pacjenta i całej rodziny [19].

W podsumowaniu należy stwierdzić, że poradnictwo i badania genetyczne w cukrzycy typu MODY mają dużą i ciągle rosnącą rolę. Można wyrazić nadzieję, że cena procedur związanych z poszukiwaniem mutacji w genach MODY w następnych latach obniży się oraz że w Polsce możliwe będzie pokrycie ich kosztów przez społecznego ubezpieczyciela zdro-

wotnego. Warto podkreślić, że z ekonomicznego punktu widzenia rozpoznanie cukrzycy typu MODY w rodzinie na poziomie molekularnym przynosi znaczące oszczędności finansowe [19].

Przetrwiała cukrzyca noworodkowa — diagnoza molekularna zmienia życie chorego

Jeszcze kilka lat temu chyba nikt z ludzi zajmujących się podłożem molekularnym cukrzycy nie przypuszczał, że kwestia poradnictwa genetycznego może mieć duże znaczenie dla osób, które zachorowały w bardzo wczesnym okresie życia osobniczego. Ostatnio jednak okazało się, że diagnostyka genetyczna może mieć bardzo daleko idące implikacje kliniczne i terapeutyczne dla chorych, u których zdiagnozowano cukrzycę w pierwszych 6 miesiącach życia [30]. Do niedawna traktowano ich jak chorych z klasyczną, autoimmunologiczną cukrzycą typu 1. Obecnie wiadomo, że stanowią oni odrębną klinicznie i patogenetycznie grupę, a formę choroby, na którą chorują określa się pojęciem cukrzycy noworodkowej. Wyróżnia się dwie postaci cukrzycy noworodkowej: przejściową cukrzycę noworodkową (TNDM, *transient neonatal diabetes mellitus*), która ustępuje najczęściej kilka lub kilkanaście tygodni po diagnozie oraz utrwaloną cukrzycę noworodkową (PNDM, *permanent neonatal diabetes mellitus*), która ma charakter trwały i wymaga leczenia przez całe życie [30]. Poniżej omówiono kwestie związane z poradnictwem genetycznym w PNDM.

Diagnoza utrwalonej cukrzycy noworodkowej ma duże znaczenie praktyczne dla pacjentów, którzy na nią chorują. Utrwalona cukrzyca noworodkowa różni się od cukrzycy typu 1 patogenezą, niektórymi elementami obrazu klinicznego, sposobem dziedziczenia oraz — co jest prawdopodobnie najważniejsze — sposobem leczenia. Diagnozę poszczególnych form cukrzycy noworodkowej można postawić na podstawie wyników badań molekularnych. Wobec rosnącej świadomości tego faktu wśród diabetologów, pediatrów oraz pacjentów z PNDM i ich rodzin należy oczekiwać, że chorzy na cukrzycę noworodkową będą coraz częściej kierowani do konsultacji genetycznych. Warto zauważyć, że podmiotem takiej konsultacji może być zarówno dziecko, w tym także noworodek czy niemowlę, ale także osoba dorosła. Należy więc zadać sobie pytanie, kogo należy kierować do diagnostyki molekularnej pod kątem PNDM i jakie są konsekwencje identyfikacji podłoża molekularnego u pacjenta.

Pierwszym i podstawowym kryterium, które należy wziąć pod uwagę, rozważając konsultację

genetyczną, a potem kwalifikację do dalszych testów, powinien być wiek dziecka w momencie postawienia diagnozy, ponieważ nie może ono przekroczyć 6. miesiąca życia. Wybór tego okresu wiąże się z kilkoma podstawowymi faktami [31]. Po pierwsze, przeprowadzone analizy immunologiczne i badania genetyczne polimorfizmów układu HLA sugerują, że typowa cukrzyca typu 1 bardzo rzadko rozwija się w pierwszym półroczu życia. Po drugie, we wszystkich przypadkach cukrzycy noworodkowej, które udało się połączyć z poznanymi do chwili obecnej, a wymienionymi poniżej genami, chorobę rozpoznano przed upływem tego okresu. W końcu u dzieci, u których cukrzycę rozpoznano do 6. miesiąca życia, stwierdza się wyraźnie niższą masę urodzeniową od tych, które zachorowały po tym okresie, co sugeruje, że hipoinsulinizm był u nich obecny już *in utero*. Konsekwencją takiego zjawiska jest ograniczenie wzrostu uwarunkowanego obecnością tego hormonu.

Jeżeli spełnione jest podstawowe kryterium wieku zachorowania, to istnieją przesłanki do wdrożenia testów genetycznych w kierunku PNDM. Jakie geny należy analizować? W pierwszej kolejności gen dla podjednostki Kir6.2 ATP-zależnego kanału potasowego komórek β wysp trzustkowych [30–36]. Warto wiedzieć, że około połowa wszystkich przypadków PNDM wiąże się z mutacją tego genu. Defekt białka Kir6.2 powoduje hiperpolaryzację błony komórkowej komórki β i zahamowanie sekrecji insuliny [32, 37]. Nosiciele mutacji w genie Kir6.2 posiadają typowe, wyżej opisane cechy cukrzycy noworodkowej. Oprócz, niejako z definicji, wczesnego wieku zachorowania, mieści się tu także niska masa urodzeniowa, oraz znaczna hiperglikemia i często występuje kwasica ketonowa przy rozpoznaniu [30–36]. Wydzielanie endogennej insuliny u chorych z mutacjami Kir6.2 jest praktycznie na poziomie zerowym i w odróżnieniu od pacjentów z cukrzycą typu 1 nie występują autoprzeciwiactwa przeciw antygenom komórki β .

W części przypadków cukrzycy związanej z genem Kir.6.2 obraz kliniczny obejmuje także zaburzenia neurologiczne i mięśniowe. Mogą one tworzyć zespół wielonarządowy zwany DEND (*developmental delay* — opóźnienie rozwoju, *epilepsy* — padaczka, *neonatal diabetes* — cukrzyca noworodkowa) [31, 32]. Opóźnienie rozwoju może być bardzo znaczne, na przykład niektórzy chorzy nie są w stanie samodzielnie stać, mówić nawet w wieku kilku czy kilkunastu lat. Ciężkie przypadki wiążą się także z padaczką, zwykle diagnozowaną poniżej 12. miesiąca życia [31, 32, 36]. Zakres objawów pozatrzustkowych koresponduje z tkankową dystrybucją podjednostki

Kir6.2 kanału potasowego. Poza komórkami β trzustki, jest ona obecna także w mózgu, aksonach nerwów obwodowych oraz mięśniach szkieletowych. Zespół DEND dotyczy jedynie nielicznych chorych na cukrzycę noworodkową; jest zespołem stosunkowo rzadko występującym. Istnieje ponadto pewna grupa pacjentów z fenotypem pośrednim, z mniej nasilonymi objawami opóźnienia rozwoju psychomotorycznego oraz cukrzycą noworodkową. Na koniec należy podkreślić, że mutacje w Kir6.2 mają zwykle charakter spontaniczny, nie można się więc spodziewać dodatniego, rozbudowanego wywiadu rodzinnego w kierunku cukrzycy [31, 32]. Wobec poprawy jakości opieki diabetologicznej osoby z mutacjami genu Kir6.2 i cukrzycą noworodkową dożywają obecnie okresu rozrodczego i będą się decydować na własne potomstwo. Powinni jednak pamiętać, że ryzyko zachorowania u ich dzieci wynosi 50%.

Warto zastanowić się nad konsekwencjami, które niesie ze sobą postawienie diagnozy PNDM wiążącej się z mutacjami Kir6.2. Po pierwsze w czasie konsultacji genetycznej należy poinformować chorego i rodzinę, że istnieje możliwość próby odstawienia insuliny i zastosowania leków doustnych z grupy pochodnych sulfonilomocznika. Wspomniano powyżej, że mutacje w Kir6.2 hamują zależne od ATP zamknięcie kanału potasowego. Pochodne sulfonilomocznika mają natomiast zdolność do łączenia się z receptorem 1 sulfonilomocznika (SUR1), będącym także podjednostką kanału potasowego, która fizycznie i funkcjonalnie pozostaje w związku z Kir6.2. Łączenie się pochodnych sulfonilomocznika z białkiem SUR1 powoduje zamykanie kanału potasowego w mechanizmie niezależnym od ATP. Wprawdzie u pacjentów z mutacją w obrębie Kir6.2 w odpowiedzi na dożylnie obciążenie glukozą nie wydziela się insulina, jednak w testach fizjologicznych udowodniono, że sekrecja taka następuje w odpowiedzi na dożylnie podany sulfonilomocznik [32]. Ten eksperyment był podstawą do przeprowadzenia testów mających na celu sprawdzenie, czy u pacjentów z mutacją w obrębie genu Kir6.2 możliwe jest przejście z leczenia insuliną do leczenia za pomocą pochodnych sulfonilomocznika [32, 34, 39, 40]. Wysokie dawki glibenklamidu lub innych pochodnych sulfonilomocznika w przypadku większości pacjentów umożliwiły całkowite odstawienie insuliny, poprawiły wyrównanie cukrzycy i znacznie poprawiły jakość życia chorych. Co więcej, w części przypadków udało się zastosować sulfonilomocznik w formie o zmodyfikowanym uwalnianiu, podawaną raz dziennie [40]. Potencjalnie powinno to dodatkowo wpłynąć na poprawę jakości życia i regularność przyj-

mowania leku. Niewątpliwą korzyść z wdrożenia leczenia pochodnymi sulfonilomocznika odnoszą więc pacjenci, u których cukrzyca jest jedynym objawem nosicielstwa mutacji w Kir6.2. Co jednak z chorymi, u których cukrzyca towarzyszą zaburzenia neurologiczne? Czy mogą oni liczyć na poprawę w tym zakresie? Istnieją teoretyczne patofizjologiczne przesłanki, aby sądzić, że taka poprawa może nastąpić. Glibenklamid łączy się zarówno z SUR1, receptorami zlokalizowanymi w trzustce, jak i SUR2 obecnym w obrębie nerwów obwodowych, mięśni i potencjalnie — mózgu. Niestety w przypadku pełnoobjawowego zespołu DEND nie odniesiono pełnego sukcesu, ponieważ u części pacjentów nie udaje się całkowite odstawienie insuliny. Testy prowadzone *in vitro*, które sugerują, że mutacje związane z zespołem DEND znacznie słabiej reagują na pochodne sulfonilomocznika w porównaniu z mutacjami, których efektem jest izolowana cukrzyca. Kazuistyczne opisy sugerują, że u części chorych z ograniczonym opóźnieniem rozwojowym i cukrzycą związanymi z mutacją V59M udało się nie tylko zastąpić insulinę glibenklamidem bez uszczerbku dla wyrównania metabolicznego, ale także doprowadzić do poprawy siły mięśniowej, mowy, zdolności do koncentracji. Autorzy niniejszej pracy uważają, że należy być bardzo ostrożnym w rozmowie z rodziną chorego i stwarzaniu tego rodzaju nadziei.

Dotychczas nie jest znane tło genetyczne około 50% przypadków PNDM. Wiadomo, że w pojedynczych przypadkach PNDM może wiązać się z mutacjami w genach czynnika promotora insuliny 1 α (IPF-1 α , *insulin promoter factor 1 α*), glukokinazy, kinazy 3 czynnika inicjacji translacji u eukaryotów 2 α (EIF2AK3, *eukaryotic translation initiation factor-2 α kinase 3*) oraz czynnika transkrypcyjnego Foxp3 (*forkhead box-P3*) [41–45]. Ponieważ szansa znalezienia mutacji we wspomnianych genach u pacjentów z PNDM jest bardzo mała, kwalifikacja chorych, u których nie stwierdzono mutacji w genie Kir6.2 do dalszych badań genetycznych, musi być bardzo ostrożna. Należy tu brać pod uwagę obecność dodatkowych objawów klinicznych. Po pierwsze, agenezja trzustki sugeruje homozygotyczne nosicielstwo mutacji w genie IPF1-1 α [43]. Po drugie, istnienie dodatniego, wielopokoleniowego, obecnego w obu liniach dziedziczenia, matczynej i ojcowskiej, wywiadu rodzinnego w kierunku stosunkowo łagodnych zaburzeń gospodarki węglowodanowej może sugerować obecność mutacji obu alleli w genie glukokinazy [42]. Mutacje w genie EIF2AK3 powodują zespół Wolcotta-Rallisona, w skład którego, oprócz cukrzycy, wchodzi zahamowanie wzrostu i dysplaza

chrząstek stawowych [45]. Wreszcie mutacje w genie Foxp3 powodują cukrzycę dziedziczną w sposób matczynej, enteropatię i poliendokrynopatię [44]. Należy podkreślić, że dostępność badań wspomnianych genów jest ograniczona, a czas oczekiwania na badanie może być długi.

Na zakończenie niniejszej pracy poglądowej warto zauważyć, że niemal pewne jest odkrycie w niedalekiej przyszłości nowych genów związanych z utrwaloną cukrzycą noworodków. Niewykluczone, że niektóre z tych odkryć będą mieć równie duże znaczenie praktyczne jak Kir6.2

PIŚMIENNICTWO

1. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; (supl. 1): S5–S20.
2. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes* 1979; 28: 1039–1057.
3. Pearson E.R., Hattersley A.T.: Unravelling the heterogeneity of non insulin dependent diabetes. *J. R. Coll. Physicians Lond.* 2000; 34: 332–335.
4. Hattersley A.T.: Molecular genetics goes to the diabetes clinic. *Clin. Med.* 2005; 5: 476–481.
5. Malecki M.T.: Genetics of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2005; 68 (supl. 1): S10–S21.
6. McCarthy M.I., Hattersley A.T.: Molecular diagnostics in monogenic and multifactorial forms of type 2 diabetes. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2001; 1: 403–412.
7. Porter J.R., Barrett T.G.: Monogenic syndromes of abnormal glucose homeostasis: clinical review and relevance to the understanding of the pathology of insulin resistance and β -cell failure. *J. Med. Genet.* 2005; 16: 893–902.
8. Hattersley A.T.: Maturity-onset diabetes of the young: clinical heterogeneity explained by genetic heterogeneity. *Diabet. Med.* 1998; 15: 15–24.
9. Fajans S.S., Bell G.I., Polonsky K.S.: Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 971–980.
10. Gloyn A.L., Pearson E.R., Antcliff J.F. i wsp.: Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1838–1849.
11. Liljestrom B., Aktan-Collan K., Isomaa B. i wsp.: Genetic testing for maturity onset diabetes of the young: uptake, attitudes and comparison with hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Diabetologia* 2005; 48: 242–250.
12. Craufurd D., Dodge A., Kerzin-Storarr L., Harris R.: Uptake of presymptomatic predictive testing for Huntington's disease. *Lancet* 1989; 2: 603–605.
13. Tibben A., Frets P.G., van de Kamp J.J. i wsp.: On attitudes and appreciation 6 months after predictive DNA testing for Huntington disease in the Dutch program. *Am. J. Med. Genet.* 1993; 48: 103–111.
14. Kinzler K.W., Vogelstein B.: Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell* 1996; 87: 159–170.
15. Peltomaki P., de la Chapelle A.: Mutations predisposing to hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Adv. Cancer Res.* 1997; 71: 93–119.
16. Bansal A., Critchfield G.C., Frank T.S. i wsp.: The predictive value of BRCA1 and BRCA2 mutation testing. *Genet. Test.* 2000; 4: 45–48.

17. Malecki M.T., Skupien J., Gorczyńska-Kosiorz S. i wsp.: Renal malformations may be linked to mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 alpha (MODY3) gene. *Diabetes Care* 2005; 28: 2774–2776.
18. Pearson E.R., Liddell W.G., Shepherd M., Corral R.J., Hattersley A.T.: Sensitivity to sulphonylureas in patients with hepatocyte nuclear factor-1alpha gene mutations: evidence for pharmacogenetics in diabetes. *Diabet. Med.* 2000; 17: 543–545.
19. Schnyder S., Mullis P.E., Ellard S., Hattersley A.T., Fluck C.E.: Genetic testing for glucokinase mutations in clinically selected patients with MODY: a worthwhile investment. *Swiss. Med. Wkly.* 2005; 135: 352–356.
20. Pearson E.R., Velho G., Clark P. i wsp.: Beta-cell genes and diabetes: quantitative and qualitative differences in the pathophysiology of hepatic nuclear factor-1 alpha and glucokinase mutations. *Diabetes* 2001; 50 (supl. 1): S101–S107.
21. Menzel R., Kaisaki P.J., Rjasanowski I., Heinke P., Kerner W., Menzel S.: A low renal threshold for glucose in diabetic patients with a mutation in the hepatocyte nuclear factor-1alpha (HNF-1alpha) gene. *Diabet. Med.* 1998; 15: 816–820.
22. Bingham C., Ellard S., Allen L. i wsp.: Abnormal nephron development associated with a frameshift mutation in the transcription factor hepatocyte nuclear factor-1 beta. *Kidney Int.* 2000; 57: 898–907.
23. Shepherd M., Ellis I., Ahmad A.M. i wsp.: Predictive genetic testing in maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Diabet. Med.* 2001; 18: 417–421.
24. Honkanen E.H., Isomaa B., Sarelin L., Lehto M., Groop L., Tuomi T.: Onset of glucose intolerance in MODY3 Pro291fsinsC mutation carriers coincides with pubertal years — a prospective follow-up study. *Diabetologia* 2002; 45: A129.
25. Pearson E.R., Starkey B.J., Powell R.J., Gribble F.M., Clark P.M., Hattersley A.T.: Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *Lancet* 2003; 362: 1275–1281.
26. Isomaa B., Henricsson M., Lehto M. i wsp.: Chronic diabetic complications in patients with MODY3 diabetes. *Diabetologia* 1998; 41: 467–473.
27. Klupa T., Warram J.H., Antonellis A. i wsp.: Determinants of the development of diabetes (maturity-onset diabetes of the young-3) in carriers of HNF-1alpha mutations: evidence for parent-of-origin effect. *Diabetes Care* 2002; 25: 2292–2301.
28. Stride A., Shepherd M., Frayling T.M., Bulman M.P., Ellard S., Hattersley A.T.: Intrauterine hyperglycemia is associated with an earlier diagnosis of diabetes in HNF-1alpha gene mutation carriers. *Diabetes Care* 2002; 25: 2287–2291.
29. Malecki M.T., Klupa T., Frey J. i wsp.: Identification of a new mutation in the hepatocyte nuclear factor-1 alpha gene in a Polish family with early-onset type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Nutr. Metab.* 2001; 14: 288–291.
30. Sperling M.A.: Neonatal diabetes mellitus: from understudy to center stage. *Curr. Opin. Pediatr.* 2005; 17: 512–518.
31. Hattersley A.T., Ashcroft F.M.: Activating mutations in Kir6.2 and neonatal diabetes: new clinical syndromes, new scientific insights, and new therapy. *Diabetes* 2005; 54: 2503–2513.
32. Gloyn A.L., Pearson E.R., Antcliff J.F. i wsp.: Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1838–1849.
33. Proks P., Antcliff J.F., Lippiat J., Gloyn A.L., Hattersley A.T., Ashcroft F.M.: Molecular basis of Kir6.2 mutations associated with neonatal diabetes or neonatal diabetes plus neurological features. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2004; 101: 17 539–17 544.
34. Sagen J.V., Raeder H., Hathout E. i wsp.: Permanent neonatal diabetes due to mutations in KCNJ11 encoding Kir6.2: patient characteristics and initial response to sulfonylurea therapy. *Diabetes* 2004; 53: 2713–2718.
35. Vaxillaire M., Populaire C., Busiah K. i wsp.: Kir6.2 mutations are a common cause of permanent neonatal diabetes in a large cohort of French patients. *Diabetes* 2004; 53: 2719–2722.
36. Massa O., Iafusco D., D'Amato E. i wsp.: Early Onset Diabetes Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology.: KCNJ11 activating mutations in Italian patients with permanent neonatal diabetes. *Hum. Mutat.* 2005; 25: 22–27.
37. Koster J.C., Permutt M.A., Nichols C.G.: Diabetes and Insulin Secretion: The ATP-Sensitive K⁺ Channel (KATP) Connection. *Diabetes* 2005; 54: 3065–3072.
38. Koster J.C., Remedi M.S., Dao C., Nichols C.G.: ATP and sulfonylurea sensitivity of mutant ATP-sensitive K⁺ channels in neonatal diabetes: implications for pharmacogenomic therapy. *Diabetes* 2005; 54: 2645–2654.
39. Zung A., Glaser B., Nimri R., Zadik Z.: Glibenclamide treatment in permanent neonatal diabetes mellitus due to an activating mutation in Kir6.2. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 5504–5507.
40. Klupa T., Edghill E.L., Nazim J. i wsp.: The identification of a R201H mutation in KCNJ11, which encodes Kir6.2, and successful transfer to sustained-release sulphonylurea therapy in a subject with neonatal diabetes: evidence for heterogeneity of beta cell function among carriers of the R201H mutation. *Diabetologia* 2005; 48: 1029–1031.
41. Njolstad P.R., Sagen J.V., Bjorkhaug L. i wsp.: Permanent neonatal diabetes caused by glucokinase deficiency: inborn error of the glucose-insulin signaling pathway. *Diabetes* 2003; 52: 2854–2860.
42. Njolstad P.R., Sovik O., Cuesta-Munoz A. i wsp.: Neonatal diabetes mellitus due to complete glucokinase deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1588–1592.
43. Stoffers D.A., Zinkin N.T., Stanojevic V., Clarke W.L., Habener J.F.: Pancreatic agenesis attributable to a single nucleotide deletion in the human IPF1 gene coding sequence. *Nat. Genet.* 1997; 15: 106–110.
44. Wildin R.S., Ramdell F., Peake J. i wsp.: X-linked neonatal diabetes mellitus, enteropathy and endocrinopathy syndrome is the human equivalent of mouse scurfy. *Nat. Genet.* 2001; 27: 18–20.
45. Delepine M., Nicolino M., Barrett T., Golamaully M., Lathrop G.M., Julier C.: EIF2AK3, encoding translation initiation factor 2-alpha kinase 3, is mutated in patients with Wolcott-Rallison syndrome. *Nat. Genet.* 2000; 25: 406–409.